

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-207208

(43)Date of publication of application : 11.09.1987

(51)Int.Cl.

A61K 9/00

A61K 9/70

(21)Application number : 61-048515

(71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 07.03.1986

(72)Inventor : NAGAI TSUNEJI
MACHIDA RYOJI

(54) FILM-SHAPED, GRADUALLY RELEASING ORAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: The titled preparation that is made by laminating a film containing drugs with another film containing a foaming agent and arranging outer films on both sides, thus suspending in the stomach after oral administration, to release the drugs gradually and keep the concentration enough to manifest remedial effect for hours.

CONSTITUTION: The outerlayer film consisting of cellulose lower alkyl ether (A), polyacrylic acid or its salt (B) and a plasticizer, the innerlayer film-I consisting of A or A and B, a plasticizer and drugs, the innerlayer film-II consisting of A, B and a foaming agent such as a carbonate or bicarbonate or a mixture thereof with an organic acid are laminated in the order of the outerlayer film, the innerlayer film-I, the innerlayer film-2 and the outerlayer film. A is hydroxypropylcellulose, preferably having 3W10,000cps viscosity at 20°C in 2% aqueous solution at a weight ratio of 10 A: (1W1,000) B. The amount of the foaming agent is 0.1W40pts.wt. per 10pts. of A and B mixture.

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-207208

⑬ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)9月11日

A 61 K 9/00
9/706742-4C
Z-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 経口フィルム状徐放性製剤

⑯ 特 願 昭61-48515

⑰ 出 願 昭61(1986)3月7日

⑱ 発 明 者 永 井 恒 司 東京都台東区東上野4-23-5

⑲ 発 明 者 町 田 良 治 鎌倉市124-4 鎌倉ロジユマンC-401

⑳ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社 大阪市東区南本町1丁目11番地

㉑ 代 理 人 弁理士 前田 純博

明 細 書

1. 発明の名称

経口フィルム状徐放性製剤

2. 特許請求の範囲

1. セルロース低級アルキルエーテル、ポリアク
リル酸またはその薬学的に許容しうる塩、およ
び可塑剤からなるフィルムを外層フィルム(A)
とし；セルロース低級アルキルエーテル、可塑
剤、および薬物からなるフィルム、またはセル
ロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸
またはその薬学的に許容しうる塩、可塑剤、お
よび薬物からなるフィルムを内層フィルム(B)
とし；セルロース低級アルキルエーテル、ポリ
アクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩、
および発泡剤からなるフィルムを内層フィルム
(C)とし；外層フィルム(A)次いで内層フ
ィルム(B)、(C)次いで外層フィルム(A)
の順に積層してなる経口フィルム状徐放性製剤。

2. 外層(A)、内層フィルム(C)およびポリ

アクリル酸または薬学的に許容しうる塩を含む
編合の内層フィルム(B)が、セルロース低級
アルキルエーテル10重量部に対し、ポリアクリ
ル酸またはその薬学的に許容しうる塩を、0.1
～1,000重量部の割合で含む特許範囲第1項記
載の経口フィルム状徐放性製剤。

3. 内層フィルム(C)において、セルロース低
級アルキルエーテルとポリアクリル酸またはそ
の薬学的に許容しうる塩からなる混合物10重量
部に対して発泡剤を0.1～40重量部の割合で含
有する特許請求の範囲第1項または第2項記載
の経口フィルム状徐放性製剤。

4. 内層フィルム(C)における発泡剤が、炭酸
塩、重炭酸塩、あるいは炭酸塩または重炭酸塩
と有機酸との混合物である特許請求の範囲第1
項～第3項のいずれか1項記載の経口フィルム
状徐放性製剤。

5. 外層フィルム(A)、内層フィルム(B)、
(C)におけるセルロース低級アルキルエーテ
ルがヒドロキシプロピルセルロース、メチルセ

ルコース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、又はエチルセルロースである特許請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項記載の経口フィルム状徐放性製剤。

6. 外層フィルム(A)、内層フィルム(B)、(C)におけるセルロース低級アルキルエーテルがヒドロキシプロピルセルロースであって、20℃における2%水溶液で3～10,000センチポイズ粘度を示すものである特許請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項記載の経口フィルム状徐放性製剤。
7. 外層フィルム(A)、内層フィルム(B)、(C)におけるポリアクリル酸が、ポリアクリル酸としての濃度が0.2%でかつpH 7.0～7.5を示すそのナトリウム塩の水溶液で、25.0±0.5℃に於いて測定した場合、200～200,000センチポイズの粘度を示すものである特許請求の範囲第1項～第6項のいずれか1項記載の経口フィルム状徐放性製剤。

する方法が記載されており、特開昭51-115910号公報は比重の軽い脂肪物質を大量に用いて胃液中に浮遊させ、形成させたヒドロゲルの膜を通して薬剤を放出させようとする方法が記載されている。

特開昭50-121418号公報には、発泡ポリスチロール、ゼラチン硬カプセル、発泡殺菌などの中空の材料に耐胃液皮膜をコーティング後、更に薬物をコーティングして胃液中に浮遊、滞留させようとする方法が記載されている。

特開昭52-76418号公報には重炭酸塩を主体とする発泡剤を薬剤を含有するコーティング剤によりコーティングするかまたは発泡剤と薬剤との混合物を通常のコーティング剤によってコーティングすることにより、胃液中に浮遊させ、薬物を徐々に放出させようとする方法が記載されている。いづれの方法もこれら薬物の徐放効果が十分でない等の欠点を有する。

ハ 発明の目的

本発明者らは、これらの従来技術とは異なり、

3. 発明の詳細な説明

イ 産業上の利用分野

本発明は経口フィルム状徐放性製剤に関する。更に詳しくは、経口投与後、胃中に浮遊して薬物を徐々に放出し、それ故長時間に亘り、薬物を治療効果を得るに十分な濃度で供給することとを特徴とする経口フィルム状徐放性製剤に関する。

ロ 従来技術

従来、薬物の製剤からの放出を遅延させて薬物の効力を長時間持続させるための製剤および製剤法としては、各種の提案がなされている。これらの中で、胃における製剤の滞留時間を長時間に亘って放出し、有効血中濃度を維持しようとする試みにはたとえば、次の例が挙げられる。

即ち、特開昭49-61323号公報には、薬剤からなる芯に胃液中で膨潤するポリマーフィルムをコーティングし、その機械的大きさをもって幽門通過を防止し、胃内滞留時間を延長しようとする方法が記載されている。

胃腸所疾患および徐放化によって効果の増大が期待される全身的な疾患を、製剤の以内浮遊滞留化と製剤からの薬物の徐放化によって治療すべく製剤組成について鋭意研究を行った結果、驚くべきことに、セルロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩および可塑剤からなるフィルムを外層フィルムとし、薬物を含むフィルムおよび発泡剤を含むフィルムを内層フィルムとして積層フィルムとした製剤を経口投与した場合、外層フィルムを透過した胃液が、発泡剤を含む内層フィルムに到達したとき発生する炭酸ガスによって胃内に浮遊滞留し、薬物は外層フィルムを透過して徐々に放出され、かかる製剤が経口徐放性製剤として、極めて優れていることを見出し、本発明に到達したものである。

ニ 発明の構成

本発明では、セルロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩、および可塑剤からなるフィルムを外層フ

イルム(A)とし；セルロース低級アルキルエーテル、可塑剤、および薬物からなるフィルム、またはセルロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩、可塑剤、および薬物からなるフィルムを内層フィルム(B)とし；セルロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩、および発泡剤からなるフィルムを内層フィルム(C)とし；外層フィルム(A)次いで内層フィルム(B)、(C)次いで外層フィルム(A)の順に積層してなる経口フィルム状徐放性製剤が提供される。

外層フィルム(A)、内層フィルム(B)、(C)において用いられるセルロース低級アルキルエーテルは、セルロースの複数個のヒドロキシル基が少なくとも部分的に同一もしくは異なる低級アルキルエーテル基により置換されたものである。低級アルキルエーテル基の低級アルキル基は置換基によって置換されていてもよい。かかる置換基としては例えばヒドロキシル

基が好ましいものとしてあげることができる。

置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、炭素数3～8のヒドロキシ低級アルキル基等を好ましいものとしてあげることができる。

セルロース低級アルキルエーテルとしては、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等をあげることができる。

これらのうち、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、またはヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。

なかでもヒドロキシプロピルセルロースを用いるのが更に好ましい。ヒドロキシプロピルセルロースは如何なる分子量のもので用いることが出来るが、20℃における2%水溶液の粘度が3～10,000センチポイズ、更に好ましくは1,000～4,000センチポイズを示すものがさらに好ましい。

外層フィルム(A)、内層フィルム(B)、(C)に用いられるポリアクリル酸またはその薬学的に許容される塩は、セルロース低級アルキルエーテルおよび発泡剤との混合物からフィルムを形成させるときのフィルム形成能および薬物の徐放性によって決定され望ましくは、ポリアクリル酸が、ポリアクリル酸としての濃度が0.2%で、且つ、 $\text{pH} = 7 \sim 7.5$ を示すそのナトリウム塩の水溶液で、 $25.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ において測定した場合、200～200,000センチポイズの粘度を示すものが好ましく用いられる。

本発明でいうポリアクリル酸としては、ポリアクリル酸単品はもちろんのこと、例えば、市販品にあるようにポリアクリル酸に若干の(通常、20重量%以下の)他の水溶性ポリマー等を含むもの等も用いうる。

更に、ポリアクリル酸とは、ポリアクリル酸ホモポリマーはもちろんのこと、例えば、メタアクリル酸、スチレンあるいはビニル形エーテルモノマー等をアクリル酸と共重合したコポリ

マー等を意味している。そして、この共重合割合は、本発明の目的が達成しうる共重合割合に限定されるべきことは当然である。

又、本発明でいうポリアクリル酸の薬学的に許容し得る塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などが挙げられる。

内層フィルム(C)に用いられる発泡剤は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸塩または重炭酸塩が挙げられる。あるいはこれらの塩とクエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、アスマルビン酸などの有機酸との混合物等が挙げられる。

無酸症の患者を対象とする場合などは、炭酸塩または重炭酸塩とクエン酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、アスכולビン酸などの有機酸を併用するのが良い。外層フィルム(A)、内層フィルム(C)、およびポリアクリル酸または薬学的に許容しうる塩を含む場合の内層フィルム(B)の中に含まれるセルロ

ース低級アルキルエーテルとポリアクリル酸またはその薬学的に許容し得る塩の割合はセルロース低級アルキルエーテルとポリアクリル酸またはその薬学的に許容し得る塩の混合物からなるフィルムを形成させる場合のフィルム形成能および徐放効果によって決定されるが、セルロース低級アルキルエーテル10重量部に対し、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容し得る塩0.1～1,000重量部とするのが好ましい。

セルロース低級アルキルエーテル10重量部に対しポリアクリル酸またはその薬学的に許容し得る塩0.1～100重量部とするのがさらに好ましい。

内層フィルム(B)においては、ポリアクリル酸または薬学的に許容しうる塩を用いなくて、フィルムを製しても良い。

外層フィルム(A)、内層フィルム(B)中に含有させる可塑剤の種類と添加量はセルロース低級アルキルエーテルとポリアクリル酸の割合およびフィルム強度、フィルムの柔軟性をど

のようにするかで異なるが、種類としてはジブチルフタレート、ブチルフタリルブチルグルコレートなどのフタル酸エステル類；トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ナタネ油などが好ましく用いられ、添加量は該フィルム層乾燥重量の1～50重量%とするのが好ましく5～25重量%とするのがさらに好ましい。

内層フィルム(C)中の発泡剤は、積層フィルム中で発生させるべき炭酸ガスの量によって決定されるが、セルロース低級アルキルエーテルとポリアクリル酸またはその薬学的に許容し得る塩からなる混合物10重量部に対して発泡剤0.1～40重量部とするのが好ましく、0.5～20重量部とするのがさらに好ましい。

内層フィルム(B)に含まれる活性成分である薬物としては、胃腔内疾患および徐放化により従来よりさらに治療効果の増大が期待される全身的疾患治療用医薬であればいつでもよいかかる薬物としては例えば次のようなものが

挙げられる。

① 消化器官用薬（アラントイン、アルジオキサ、アルクロキサ、塩酸ピレンゼピン、セクレチン、ウロガストロン、セトラキセート、シメチジン、ラニチジン、D-（トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル）フェニルプロピオン酸塩酸塩、プロスタグランジン類などの消化性潰瘍治療剤；合成ケイ酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム、ケイ酸アルミニウムニマグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウムビスマス、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ヒドロタルシト、メタケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、重質酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウムなどの制酸剤；蔗糖硫酸エステル、ヘプスタチン、ストレプトスタチンなどの抗ペプシン薬；パプシン、ジアスターゼ、リパーゼなどの消炎酵素剤など）

② 中枢神経用薬（ジアゼパム、エスタゾラムなどの催眠鎮静剤、フェニトイン、メプロバメート、ニトラゼパムなどの抗てんかん剤；アセトアミノフェン、エテンザミド、サリチルアミド、ペンタゾシン、クロフェゾン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フルビプロフェン、ジクロフェナック、クリダナク、アルクロフェナック、フルフェナム酸、メフェナム酸、スリンダック、ピロキシカム、メントール、カンファー、D-ベニシラミン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベタメタゾン、プレドニゾロンを含むコルチコステロイド類などの解熱鎮痛消炎剤；クロルプロマジンなどの精神神経用剤；イソプレナリン、メシル酸ベタヒスチン、スコブラミンなどの抗めまい剤；全身麻酔剤など）

③ アレルギー用薬ないし抗ヒスタミン剤（ジフェンヒドラミン、ベリアクチンなど）、

④ 循環器官用薬（ジギタリス、ユビデカレンノンなどの強心剤；ピンドロール、塩酸プロ

プラノロール、塩酸アルブレンロール、塩酸オクスブレンロール、などのβ-ブロッカー類ないし不整脈治療剤；テオフィリン、トリクロルメチアジド、スピロノラクトン、メチクロチアジド、メトラゾン、トリバミド、フロセミド、ペンフルジドなどの利尿剤；レセルピン、塩酸クロニジン、メチルドパ、ヒドララジン、シロシンゴビン、レシナミン、シンナリジン、塩酸ブラゾシン、ニフェジピンを含むジヒドロピリジン誘導体などの血圧硬化剤；ルチン、カルバソクロムなどの血管補強剤；メシル酸ジヒドロエルゴタミン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシンなどの血管収縮剤；ニトログリセリン、硝酸イソソルビトール、塩酸ジラセブ、ニフェジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸トリメタジジン、トラビジル、ジピリダモールなどの冠血管拡張剤；イノシトール、ヘキサニコチネートなどの末梢血管拡張剤；クロフィブレートなどの動脈硬化用剤；ペントキシフィリン、チトクロームC、

- ⑩ 代謝性医薬品（アルファカルシドール、1,24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、メコバラミンなどのビタミン類；滋強壯変質剤；グルタチオン、ATP、アプロチリン、メシル酸カベキサートなど）、
- ⑪ 瀉薬用薬（クレスチン、アンシタピン、マイトマシ、メトトレキセート、カルボコン、シタラビン、ビシバニール、テガフルヤカルモフルを含む5-フルオロウラシル誘導体、5-フルオロ-2'-デオキシウリジンおよびその誘導体など）、
- ⑫ 抗生物質（テトラサイクリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質、セファロスポリン系抗生物質など）
- ⑬ 化学療法剤（クロトリマゾール、ピローロニトリン、アラホスファリン、サルファ剤など）、

かかる薬物の量は、それぞれの薬物の活性の強さ等によって適宜決定される。

本発明で提供される胃内滞留性に優れた経口

デキストラン硫酸ナトリウム、ビリチオキシン、シチコリン、塩酸ニカルジピン、塩酸ドパミン、プロスタグランジン類、プロスタサイクリン類、塩酸ドブタミン、アルプロスタジル、酒石酸イフェンプロジルなど）。

- ⑭ 呼吸器官用剤（エフェドリン、コデイン、フロムヘキシンなどの鎮咳去たん剤；イソプロテレノール、デキストロメチルファン、オルシブレナリン、イプラトロピウムプロミド、クロモグリク酸など）、
- ⑮ ホルモン剤ないし抗ホルモン剤（ヒト成長ホルモン、コルチコトロピン、オキシトシン、バソプレシン、酒石酸プロチレリンなどの脳下垂体ホルモン剤；テストステロンなどの男性ホルモン剤；プロゲステロン、エストラジオールなどの女性ホルモン剤；唾液腺ホルモン剤、甲状腺・副甲状腺ホルモン剤、蛋白同化ステロイド剤、副腎ホルモン剤など）。
- ⑯ 泌尿性生殖器官用薬（ジノプロスト、ジノプロストンなどの子宮収縮剤など）、

フィルム状徐放性製剤は、次のように製造される。

即ち、外層フィルム（A）は、セルロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩のメタノール、エタノールなどの有機溶液に可塑剤を加え、シャーレまたは枠をもつテフロン板上に流し込み溶媒を留去してフィルムとする。

内層フィルム（B）は、外層フィルム（A）作成に用いた溶液にさらに薬物を加えるか、またはセルロース低級アルキルエーテルおよび可塑剤からなる有機溶液に薬物を加え、シャーレまたは枠をもつテフロン板上に流し込み、溶媒を留去してフィルムとする。

内層フィルム（C）は、セルロース低級アルキルエーテル、ポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩の有機溶液に発泡剤を懸濁し、枠をもつテフロン板上に流し込み溶媒を留去してフィルムとする。

次いで糊剤として例えば、セルロース低級ア

ルキルエーテルとポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩の有機溶液を用いて外層フィルム (A) の間に内層フィルム (B)、(C) をはさみ込み、接着して、4 層の積層フィルムすなわち、外層フィルム (A)、次いで内層フィルム (B)、(C) 次いで外層フィルム (A) の順に積層してなるフィルム状製剤とする。製剤の大きさは、任意であるが、例えば外層フィルム (A) が面積 16 cm^2 の正方形、内層フィルム (B)、(C) が面積 6.25 cm^2 の正方形のものが好ましい。

ホ 発明の効果

以上述べた本発明で提供される製剤の効果および特徴としては、以下のことが挙げられる。

1. 胃内に長時間浮遊滞留し、従って胃局所薬物を直接かつ局部的に高濃度に長時間作用せしめることが出来、また、吸収部位が小腸上部に限られている場合も、放出された薬物を一定濃度で供給することが可能であることから、吸収率を高め、また薬物の放出前に吸収

部位を通過してしまう危険がない。

2. セルロース低級アルキルエーテルの種類および組合せによってフィルムの強度および薬物の放出を制御することができる。
3. セルロース低級アルキルエーテルとポリアクリル酸またはその薬学的に許容しうる塩との量比を変えることによっても薬物の放出速度を治療目的に合致するように制御することが可能。
4. 薬物は独立したフィルム中に存在しており、炭酸水素ナトリウムなどの発泡剤によって科学的安定性を損われることがない。

ハ 実施例

以下、実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれらより、何ら限定されるものではない。

実施例 - 1

りん酸リボフラビンナトリウムを含む積層フィルムを次のようにして作成した。

(1) フィルム層 (A) の作成

3% ヒドロキシプロピルセルロース (商品名 HPC-H) および 3% ポリアクリル酸 (商品名カルボボール 934) のエタノール溶液を重量部で 1:2 に混和し、さらに該溶液全重量部に対して 0.5% のマクロゴール 400 を加えて、その 10g を面積 60 cm^2 のシャーレに均等に流し込み、エタノールを乾燥除去後一辺が 4 cm の正方形に切断し厚さ $70\sim 90\text{ }\mu\text{ m}$ のフィルム層 (A) を得た。

(2) フィルム層 (B) の作成

フィルム層 (A) と同様の組成溶液 10g にりん酸リボフラビンナトリウム 270mg を加え、この全量を用いて (1) と同様の方法で一辺が 2.6 cm のフィルム層 (B) を得た。

このフィルム 1 枚にはりん酸リボフラビンナトリウム 30mg を含有する。

(3) フィルム層 (C) の作成

2% ヒドロキシプロピルセルロース (商品名 HPC-H) および 2% ポリアクリル酸 (商品

名カルボボール 934) のエタノール溶液を重量部で 1:2 に混和し、この 24g にさらに炭酸水素ナトリウム 2.4g を懸濁し、この全量を面積 96 cm^2 の枠をもつテフロン板上に流し込み、エタノールを乾燥除去後一辺が 2.6 cm の正方形に切断しフィルム層 (C) を得た。

(4) 積層フィルムの作成

フィルム層 (A) 2 枚の間にフィルム層 (B) (C) をはさみ、3% ヒドロキシプロピルセルロース (商品名 HPC-H) および 3% ポリアクリル酸 (商品名カルボボール 934) のエタノール溶液を重量部で 1:2 に混和して糊剤としフィルム層 (A) の周囲に均一に塗布し、乾燥後糊剤塗布部分を加熱圧着して、りん酸リボフラビンナトリウム 30mg を含む図に示した如き 4 層の積層フィルムを作成した。

実施例 - 2

実施例 - 1 で作成した積層フィルムを用いて *in vitro* における溶出試験を 3 回行ない、浮遊性お

よび徐放性の確認をした。

(条件) 装置：日局X溶出試験器
方法：第2法（バドル法）
試験液：第1液 800ml
温度：37℃
回転数：100rpm

(結果)

溶出率 (単位：%)				
時間 \ 錠剤	No.1	No.2	No.3	平均
5分	1.34	0.983	0.547	0.957
10分	1.42	1.365	1.69	1.49
20分	1.91	2.620	5.24	3.26
30分	3.87	4.74	8.18	5.60
1時間	10.64	11.14	15.66	12.5
2時間	23.62	33.01	29.89	28.9
3時間	37.17	49.20	44.73	43.7
4時間	49.58	62.07	59.84	57.2
5時間	62.35	74.65	70.12	60.0

このフィルムは5時間後においても試験液表面に浮遊していた。

含有する。

(3) フィルム層 (C) の作成

2%ヒドロキシプロピルセルロース、2%ポリアクリル酸および2%エチルセルロースのエタノール溶液を重量部で1:2:1に混和し、この24gにさらに炭酸水素ナトリウム 2.4gを懸濁し、この全量を面積96cm²の枠をもつテフロン板上に流し込み、エタノールを乾燥除去後、一辺が1.5cmの正方形に切断し、フィルム層 (C) を得た。

(4) 積層フィルムの作成

フィルム層 (A) 2枚の間にフィルム層 (B) (C) をはさみ、3%ヒドロキシプロピルセルロース、3%ポリアクリル酸および3%エチルセルロースのエタノール溶液を1:2:1の割合で混和して糊剤とし、フィルム層 (A) の周囲に均一に塗布し、乾燥後糊剤塗布部分を加熱圧着して、シンナリジン50mgを含む図に示す如き4層の積層フィルムを作成した。

実施例 - 3

シンナリジンを含む積層フィルムを次のようにして作成した。

(1) フィルム層 (A) の作成

3%ヒドロキシプロピルセルロース、3%ポリアクリル酸および3%エチルセルロースのエタノール溶液を重量部で1:2:1に混和し、さらに該溶液全重量部に対して0.5%のマクロゴール 400を加えて、その10gを面積60cm²のシャーレに均等に流し込みエタノールを乾燥除去後、さらに一辺が2.5cmの正方形に切断し厚さ70~90μmのフィルム層 (A) を得た。

(2) フィルム層 (B) の作成

3%ヒドロキシプロピルセルロースのエタノール溶液16gに対して1.0%のマクロゴール 400を加え、さらにシンナリジン 2.1gを加え、この全量を面積96cm²の枠をもつテフロン板上に流し込み、エタノールを乾燥除去後、一辺が1.5cmの正方形に切断しフィルム層 (B) を得た。このフィルム1枚にはシンナリジン50mgを

実施例 - 4

実施例 - 1で作成した積層フィルムを用い *in vitro* における溶出試験を行ない、浮遊性および徐放性の確認をした。

(条件) 装置：日局X溶出試験器
方法：第2法（バドル法）
試験液：第1液 800ml
温度：37℃
回転数：100rpm

(結果)

溶出率 (単位：%)				
時間 \ 錠剤	No.1	No.2	No.3	平均
5分	0	0	0.016	0.005
10分	0	0	0.056	0.018
15分	0.056	0	0.336	0.131
30分	0.824	0.348	0.336	0.469
1時間	3.872	0.328	0.544	1.58
2時間	10.728	0.808	2.128	4.55
3時間	18.400	1.528	6.656	8.86
4時間	28.904	2.440	12.768	14.7
5時間	37.944	3.400	19.648	20.3

このフィルムは5時間後においても試験液表面に浮遊していた。

実施例 - 5

実施例 - 3 で作成した積層フィルムを3頭のビーグル犬に経口投与し、血中濃度を測定することにより薬物が徐放化されていることを確認した。

血中濃度測定値(単位 $\mu\text{g}/\text{ml}$)

犬 時間	No.1	No.2	No.3
0.5	31.8550	9.2314	16.1621
1	28.2205	0	38.0170
2	19.3120	12.0881	13.6614
4	14.0540	2.1016	11.7076
6	49.8623	3.1503	5.5957
8	49.3751	0.2201	0
10	54.2454	0	45.0290
12	22.4148	0	0
24	8.6235	0	49.4873

4. 図面の簡単な説明

図は本発明の経口フィルム状徐放性製剤を示す。

図の1は外層フィルム(A)、2は内層フィルム(B)、3は内層フィルム(C)を示す。

特許出願人 帝人株式会社
代理人 弁理士 前田純博

